

DEVICE FOR CARRYING CELLULAR CULTURES OF ARTIFICIAL VISCERAL ORGANS**Publication number:** RU2191607 (C2)**Publication date:** 2002-10-27**Inventor(s):** GJUNTER V EH; DAMBAEV G TS; KHODORENKO V N; ZAGREBIN L V; KHLUSOV I A; JASENCHUK JU F**Applicant(s):** GJUNTER VIKTOR EHDUARDOVICH; DAMBAEV GEORGIJ TSYRENOVICH; KHODORENKO VALENTINA NIKOLAEVN; ZAGREBIN LEONID VALENTINOVICH; KHLUSOV IGOR AL BERTOVICH; JASENCHUK JURIJ FEDOROVICH**Classification:****- international:** **A61L27/06; A61L27/56; A61L27/00;** (IPC1-7): A61L27/06; A61L27/56**- European:****Application number:** RU20000116793 20000623**Priority number(s):** RU20000116793 20000623**Abstract of RU 2191607 (C2)**

medical engineering. SUBSTANCE: device has porous titanium nickeline part with pore size distribution favorable for cellular culture metabolism and hindering immune bodies to propagate. Alloy phase transformation temperature is selected to be equal to 0-60 C to enable inertial temperature stabilization to take place. EFFECT: prolonged service life. 4 dwg

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 191 607** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 L 27/06, 27/56**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2000116793/14, 23.06.2000
(24) Дата начала действия патента: 23.06.2000
(43) Дата публикации заявки: 27.06.2002
(46) Дата публикации: 27.10.2002
(56) Ссылки: RU 2143867 C1, 10.01.2000. RU 2157151 C1, 10.10.2000. RU 2076654 C1, 10.04.1997. RU 2133595 C1, 27.07.1999.
(98) Адрес для переписки:
634034, г.Томск, ул. 19 Гвардейской дивизии,
17, В.Э.Гюнтеру

(71) Заявитель:
Гюнтер Виктор Эдуардович,
Дамбаев Георгий Цыренович,
Ходоренко Валентина Николаевна,
Загребин Леонид Валентинович,
Хлусов Игорь Альбертович
(72) Изобретатель: Гюнтер В.Э.,
Дамбаев Г.Ц., Ходоренко В.Н., Загребин
Л.В., Хлусов И.А., Ясенчук Ю.Ф.
(73) Патентообладатель:
Гюнтер Виктор Эдуардович,
Дамбаев Георгий Цыренович,
Ходоренко Валентина Николаевна,
Загребин Леонид Валентинович,
Хлусов Игорь Альбертович

(71) Заявитель (прод.):
Ясенчук Юрий Федорович

(73) Патентообладатель (прод.):
Ясенчук Юрий Федорович

(54) НОСИТЕЛЬ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР ИСКУССТВЕННЫХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

(57)
Изобретение относится к медицине, а именно к имплантатам. Устройство содержит объем пористого проницаемого никелида титана с распределением размера пор, обеспечивающим метаболизм клеточных культур, препятствующих проникновению иммунных тел. При выборе температурного интервала фазовых превращений сплава 0 - 60°C носитель обеспечивает инерционную температурную стабилизацию, продляя срок службы искусственного органа. 4 ил.



Фиг. 2



(19) **RU** (11) **2 191 607** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 L 27/06, 27/56**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2000116793/14, 23.06.2000

(24) Effective date for property rights: 23.06.2000

(43) Application published: 27.06.2002

(46) Date of publication: 27.10.2002

(98) Mail address:
634034, g.Tomsk, ul. 19 Gvardejskoj divizii,
17, V.Eh.Gjunteru

(71) Applicant:
Gjunter Viktor Ehduardovich,
Dambaev Georgij Tsyrenovich,
Khodorenko Valentina Nikolaevna,
Zagrebin Leonid Valentinovich,
Khlusov Igor' Al'bertovich

(72) Inventor: Gjunter V.Eh.,
Dambaev G.Ts., Khodorenko V.N., Zagrebin
L.V., Khlusov I.A., Jasenchuk Ju.F.

(73) Proprietor:
Gjunter Viktor Ehduardovich,
Dambaev Georgij Tsyrenovich,
Khodorenko Valentina Nikolaevna,
Zagrebin Leonid Valentinovich,
Khlusov Igor' Al'bertovich

(71) Applicant (cont.):
Jasenchuk Jurij Fedorovich

(73) Proprietor (cont.):
Jasenchuk Jurij Fedorovich

(54) **DEVICE FOR CARRYING CELLULAR CULTURES OF ARTIFICIAL VISCERAL ORGANS**

(57) **Abstract:**

FIELD: medical engineering. SUBSTANCE:
device has porous titanium nickelide part
with pore size distribution favorable for
cellular culture metabolism and hindering
immune bodies to propagate. Alloy phase
transformation temperature is selected to be
equal to 0-60 C to enable inertial
temperature stabilization to take place.
EFFECT: prolonged service life. 4 dwg



Фиг. 2

Изобретение относится к медицинской технике. Одним из прогрессивных направлений развития современной радикальной медицины является частичное или полное замещение функций заболевшего органа посредством имплантации аналога этого органа, изготовленного по известной технологии из чужеродных организму клеток. Основную задачу при разработке и использовании таких имплантатов составляет подавление иммунной реакции организма. Одним из известных и простых решений этой задачи является применение иммунодепрессантов - фармакологических средств, подавляющих иммунитет. Их действие непродолжительное, что является причиной низкой эффективности самого способа, учитывая высокую послеоперационную летальность, высокую стоимость операции.

Более эффективна защита имплантированных клеток помещением их в иммуноизолированное вместилище - носитель клеточной культуры - различного конструктивного оформления. В общем они представляют собой замкнутый объем с перфорированными или пористыми стенками (в т.ч. сосуд), вмещающий клеточную суспензию. При размере просвета перфорации или пор порядка 0,3 мкм через такую преграду свободно осуществляется обмен веществ и исключается проникновение иммунных тел (макрофаги, лимфоциты, лейкоциты), имеющих большие размеры.

Известен носитель клеточных культур искусственных внутренних органов [1] в виде металлического контейнера с перфорированными стенками. Размер перфораций составляет порядка 0,3 мкм. Недостаток этого носителя заключается в малом сроке службы вследствие зарастания отверстий и инкапсуляции устройства плотной соединительной тканью.

Известен носитель клеточных культур искусственных внутренних органов [2], выполненный в виде сплошного шаровидного или дисковидного объема из сплава с преимущественным содержанием никеля и титана. Структура сплава проницаемопористая с преимущественным размером входных пор до 0,3-0,5 мкм. Для функционирования носитель пропитывают суспензией клеточной культуры, замещающей частично или полностью заболевший орган, и помещают в наименее травмируемую область тела больного (в брыжейку кишки, подкожно в область живота с помощью троакара). Через поры носителя свободно осуществляется диффузия метаболитов и затруднен доступ иммунных клеток. Вследствие высокой биомеханической совместимости никелида титана устройство не капсулируется, и диффузная способность носителя сохраняется длительное время. Преимущества этого имплантата по сравнению с другими, ранее известными, столь значительны (в десятки раз по сроку службы), что его основа составляет концепцию дальнейшего развития современной хирургии.

Данный имплантат по наибольшему сходству принят за прототип предлагаемого изобретения.

Недостаток прототипа - малый срок службы.

Технический результат предложения - увеличение срока службы носителя.

Указанный технический результат достигается тем, что в носителе клеточных культур искусственных внутренних органов, содержащем сплошной объем из пористого сплава на основе никелида титана, сплав выбран с температурным интервалом фазовых превращений, включающим область рабочих температур 0-60°C.

Срок службы искусственного органа определяется продолжительностью жизни имплантированных клеток, которая в свою очередь зависит от степени соответствия нормальных и обеспечиваемых носителем процессов жизнедеятельности. Важным условием выполнения таких требований является поддержание стабильности. Чем стабильнее во времени температура носителя, тем длительнее функционирование регенерации клеток. Поэтому предметом особой заботы при производстве и использовании клеточной культуры является термостабилизация процесса и особенно исключение резких перепадов температуры клеточной культуры. В лабораторных условиях "in vitro" задача термостабилизации не представляет технической трудности. В организме человека термостабилизация осуществляется физиологией тканей, содержащих имплантат. В экстремальных условиях (заболевание реципиента) температура органов может изменяться в значительном интервале (например, понижение - при упадке сил или повышение - при воспалительной патологии).

Фазовые превращения в мартенситных сплавах связаны с прямым и обратным процессами перехода одной структуры кристаллической решетки в другую. При этом прямой переход (при охлаждении) сопровождается экзотермической реакцией выделения тепла, а обратный переход - реакцией поглощения тепла. Таким образом, в области температурного интервала фазовых превращений физический объем мартенситного сплава проявляет себя как инерционный термостабилизатор, который при малейшем охлаждении, выделяя тепло, удерживается некоторое время при исходной температуре, а при нагреве, поглощая тепло, также не изменяет своей температуры. Следовательно, выполненный из сплава носитель клеточных культур предохраняет последнюю от вредного воздействия резкого перепада температур окружающей среды (функция инкубатора). Выбором интервала температур фазовых превращений можно обеспечить термостабилизацию в рабочем интервале, т.е. в области нормальной температуры организма человека 36,5°C. Практически целесообразно и возможно обеспечить стабилизацию при температурном интервале фазовых превращений и, следовательно, интервале допустимых температур окружающей среды 0-60°C. Нижняя граница определена необходимостью обеспечения теплового режима при подготовке культуры "in vitro", чтобы дублировать действие лабораторных средств. Верхняя граница охватывает околокритические температуры организма человека. Заданность необходимого температурного интервала осуществляется подбором соотношения основных и

легирующих компонентов сплава и технологическим режимом его получения. Материал носителя-прототипа - никелид титана - не соответствует оптимальному составу и его температурный интервал фазовых превращений соответствует 60-95 °С.

На иллюстрациях представлено:

Фиг. 1 - растровое электронно-микроскопическое изображение (100-кратное увеличение) носителя клеточной культуры (прототип).

Фиг. 2 - растровое электронно-микроскопическое изображение (100-кратное увеличение) носителя клеточной культуры (предложение).

Фиг. 3 - растровое электронно-микроскопическое изображение (100-кратное увеличение) носителя-прототипа с клеточной культурой (хондроциты) через 4 недели после посева.

Фиг. 4 - растровое электронно-микроскопическое изображение (100-кратное увеличение) предлагаемого носителя с клеточной культурой (хондроциты) через 4 недели после посева.

Достижимость технического результата подтверждена лабораторным экспериментом развития клеточной культуры на материале носителя, изготовленного по условиям формулы изобретения. В качестве термостабильного материала использован никелид титана марки ТН-1П с проницаемой пористостью и распределением пор преимущественно до размеров 0,3-0,5 мкм (фиг.2). Температурный интервал фазовых превращений заключен в границах 0-60°С. Для качественной сравнительной оценки технического результата выбран материал-прототип - никелид титана той же марки с пониженным на 0,3% содержанием никеля и измененным режимом плавки. Температурный интервал фазовых превращений прототипа заключен в границах 60°-95°С. Структура материала аналогична

предлагаемому (фиг.1).

Эксперимент проведен по следующей методике. Оба образца в одинаковых условиях пропитаны суспензией клеток-хондроцитов и помещены в термощкаф с рабочей температурой 37°С. В течение 28 дней однократно в день изменялась температура воздуха на 10 °С вниз и вверх и выдерживалась в каждой позиции по 1 часу. Производилось наблюдение и микрофотографирование репродукции клеток на обоих материалах. К исходу указанного срока микрокартина развившихся клеточных культур представлена в виде фиг.3 (прототип) и фиг.4 (предложение). Анализ изображений свидетельствует о большем содержании клеток в предлагаемом носителе по двум видимым факторам:

1. Большая заполненность площади кадра светлым тоном (клеточная культура).

2. Меньшее содержание темных участков (свободные поры).

Истолкование полученных результатов однозначно сводится к выводу о более благоприятных условиях существования и развития клеток в предлагаемом материале при резких колебаниях температуры окружающей среды.

Источники информации

1. Immunosuppression, macroencapsulation and ultraviolet Birradiation asimimmunoprotection in porcine pazereatic islet xenotransplantation - pharmacol Toxicol, 1995, Jun.

2. Патент на изобретение РФ 2143867.

Формула изобретения:

Носитель клеточных культур искусственных внутренних органов, содержащий сплошной объем из пористого проницаемого сплава на основе никелида титана, отличающийся тем, что указанный сплав выбран с температурным интервалом фазовых превращений, включающим область рабочих температур 0°-60°С.



Фиг. 1



Фиг. 3



Фиг. 4